

## สารกำจัดวัชพืชโพรพานิล (Propanil)

พันตรีนายแพทย์กิตติศักดิ์ แสนประเสริฐ  
ศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล

ชายไทย อายุ 65 ปี อาชีพรับราชการ ภูมิลำเนา จังหวัดศรีสะเกษ

**อาการสำคัญ :** คลื่นไส้ อาเจียน 30 นาที

**ประวัติปัจจุบัน :** 30 นาที ก่อนมาโรงพยาบาล กินสารกำจัดวัชพืชชื่อนาโพสท์ ประมาณ 20 cc. หลังกินมีคลื่นไส้ อาเจียนประมาณ 3 ครั้ง ไม่ซึม ไม่ปวดท้อง ไม่มีถ่ายเป็นเลือด

**ตรวจร่างกาย :** GA : A Thai male, good consciousness, E4M6V5

Vital signs: BP 120/80 mmHg, HR 90/min, RR 16/min, BT 37 °C,

HEENT: not pale, no jaundice

Lungs : clear, SaO<sub>2</sub> 95% room air

CVS : regular pulse, no murmur

Neurological : intact

หลังจาก admit ผู้ป่วยเริ่มมีไข้หวามมากขึ้น SaO<sub>2</sub> 88%-90% (nasal cannula 3 LPM)

ในวันต่อมาผู้ป่วยมี SaO<sub>2</sub> ลดลงมากขึ้นและมีไข้หวามมากขึ้น แพทย์จึงตัดสินใจใส่ท่อช่วยหายใจ และส่งตรวจ arterial blood gas พบว่า pH 7.5, PO<sub>2</sub> 328 mmHg, PCO<sub>2</sub> 38 mmHg, HCO<sub>3</sub> 26 mmol/L O<sub>2</sub> sat 93% (on respirator) และ SaO<sub>2</sub> ปลายนิ้ววัดได้ 73%

### ผู้ป่วยรายนี้มีการวินิจฉัยแยกโรคอะไรบ้าง?

จากประวัติของผู้ป่วยรายนี้ที่กินสารกำจัดวัชพืช ซึ่งในกลุ่มสารกำจัดวัชพืชที่มีใช้ในประเทศไทยนั้น มีกลุ่มหลักๆ อยู่ดังนี้ คือ paraquat, glyphosate, 2,4 D และ propanil, butachlor ซึ่งเป็นกลุ่ม anilide compound ผู้ป่วยตอนแรกหลังกิน พบว่าผู้ป่วยมีอาการเพียงแค่คลื่นไส้และอาเจียนเท่านั้น ไม่พบว่ามี corrosive effect จากสารกำจัดวัชพืชที่กินเข้าไป ทำให้นึกถึงสารกำจัดวัชพืชในกลุ่ม paraquat และ glyphosate ลดลง ซึ่ง 2 กลุ่มนี้เป็นสารกำจัดวัชพืชที่ทำให้เกิด corrosive effect ได้

เมื่อติดตามสังเกตอาการของผู้ป่วยต่อมา พบว่าผู้ป่วยมีอาการของ central cyanosis และจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ยังพบว่าผู้ป่วยมี oxygen gap เกิดขึ้น โดยมี oxygen saturation จาก pulse oxymeter น้อยกว่า oxygen saturation ที่ตรวจได้จาก arterial blood gas ซึ่งเข้าได้กับภาวะ methemoglobinemia ซึ่งเป็นภาวะที่ได้รับพิษจากสารกำจัดวัชพืชกลุ่ม anilide compound

### ทำความเข้าใจกับสารกำจัดวัชพืชกลุ่ม anilide compound โดยเฉพาะ propanil

Propanil (3,4-dichloropropionanilide) เป็นสารเคมีในกลุ่มสารกำจัดวัชพืชที่จัดอยู่ในกลุ่มของ organic herbicides โดยการออกฤทธิ์ของ propanil นั้น จะยับยั้งการสังเคราะห์แสงของวัชพืชภายหลังการงอกของวัชพืช (post emergence) ในประเทศไทยนั้นสารกำจัดวัชพืชในกลุ่มนี้มักจะเป็นสารผสมระหว่าง propanil และ butachlor หรือเป็น propanil ที่มีความเข้มข้นได้ตั้งแต่ 30% - 98% ประกาศของกระทรวงมหาดไทยในปี พ.ศ. 2515 propanil ถูกจัดเป็นสารเคมีอันตรายและจากสถิติการนำเข้าวัตถุดิบอันตรายที่ใช้ในทางการเกษตรในปี พ.ศ. 2546-2549 พบว่า propanil เป็นหนึ่งในสิบของสารเคมีทางการเกษตรที่มีการนำเข้ามากที่สุดในประเทศ

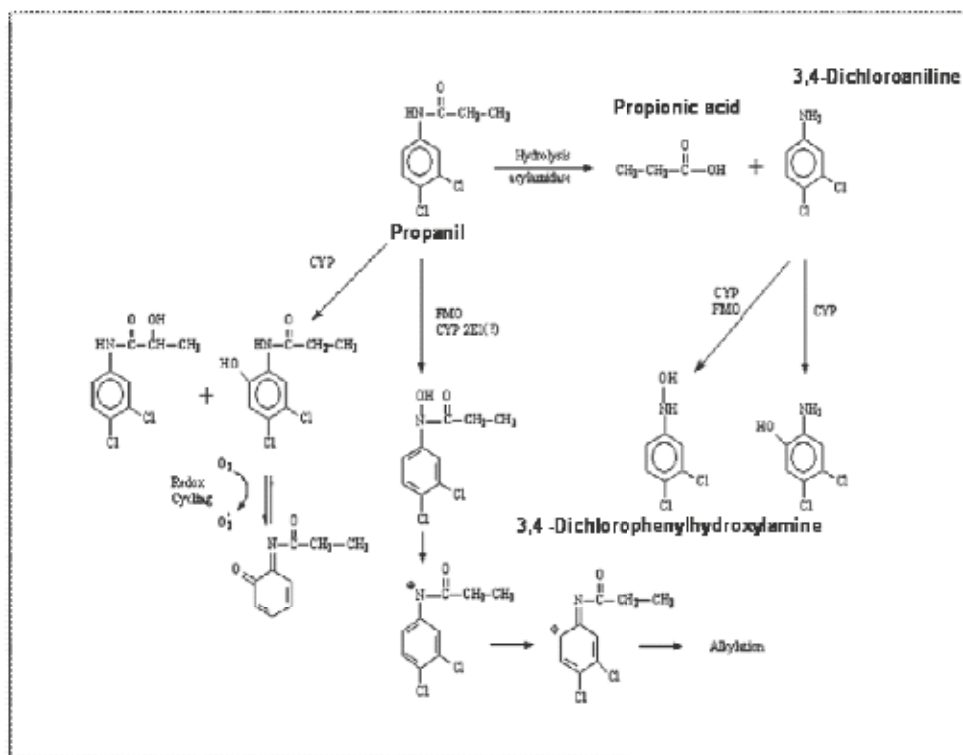
ไทยและจากรายงานของศูนย์พิษวิทยา รามาธิบดี พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก propanil จะทำให้เกิดภาวะ methaemoglobinemia และมักไม่ค่อยตอบสนองกับการรักษาด้วยการให้ยาต้านพิษและทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับพิษเสียชีวิตได้ โดยพบว่าอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก propanil อยู่ที่ประมาณ 10.9% และ 2.7% ในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารผสมระหว่าง propanil และ butachlor หรือ alachlor

### กลไกการเกิดพิษ

Propanil เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วจะถูกเปลี่ยนแปลงรูปทางชีวภาพโดยมีการใช้ทั้ง hydrolysis และ oxidative pathways เป็นตัวทำปฏิกิริยา โดยเมื่อ propanil ถูก hydrolysis แล้วนั้น จะได้เป็น 3,4-dichloroaniline (3,4-DCA) ซึ่งจะถูกทำปฏิกิริยาต่อโดย N-oxidation และได้เป็น 3,4-dichlorophenylhydroxylamine (3,4-DCPHA) ซึ่งเป็น reactive metabolites ของ propanil ดังรูปที่ 1 และจากปฏิกิริยา N-oxidation ของ 3,4-DCA และ reactive metabolites ของ propanil นั้น สามารถทำให้เกิดภาวะ methemoglobinemia และ hemolytic

anemia เกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่เกิดพิษจาก propanil โดย 3,4-DCA สามารถเกิด oxidation กับ oxyhemoglobin (Fe<sup>2+</sup>) และสามารถทำให้เกิดเป็น methemoglobin (Fe<sup>3+</sup>) แต่จากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่เสียชีวิตจาก propanil นั้นในบางรายมีระดับของ methemoglobine แค่เพียง 40% และนอกจาก 2 ภาวะดังกล่าวแล้ว จากการศึกษาพบว่า metabolites ของ propanil นั้น โดยเฉพาะ 3,4-DCA ยังมีพิษกับไตร่วมด้วย และนอกจากนั้นแล้วยังมีการศึกษาพบว่า propanil สามารถลดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยเฉพาะ

การทำงานของ macrophage และจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าใน alachlor และ butachlor ซึ่งเป็นสารกำจัดวัชพืชในกลุ่มเดียวกันกับ propanil นั้น metabolism ของสารเกิดขึ้นที่ตับและที่เนื้อเยื่อโพรงจมูก โดยอาศัย cytochrome P450 และได้เป็น diethyl quinoneimine ซึ่งพบว่าเป็นสารก่อมะเร็งชนิดหนึ่ง และในขบวนการ metabolism ของสารยังมีการใช้ glutathione จึงอาจจะทำให้เกิดมีการลดลงของ glutathione เกิดขึ้นได้และทำให้เกิดภาวะเป็นพิษต่อตับตามมาได้



รูปที่ 1 แสดง metabolism pathway ของ propanil

## เภสัชจลนศาสตร์

Propanil สามารถถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วในทางเดินอาหารและมี peak concentration ได้ภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากกินโดยมีค่า LD50 (rat) อยู่ที่ 1400 mg/kg จัดอยู่ในกลุ่ม low-moderate toxicity ในสัตว์ทดลองที่ได้รับ propanil ทางเส้นเลือด สามารถเกิด 3,4-DCA ภายใน 2-3 ชั่วโมง และการเกิด hydroxylation ของ 3,4-DCA เป็นแบบ saturation kinetic ( $K_m = 120 \mu M$ ) และ logP ของ 3,4-DCA และ propanil อยู่ที่ 2.69 และ 3.07 ตามลำดับ การศึกษาพบว่า elimination half-life ของ propanil อยู่ที่ประมาณ 3.2 ชั่วโมง

## อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก propanil นั้นเกิดจากภาวะ methemoglobinemia และ hemolytic anemia เป็นหลัก อาการของนอกจากนั้นยังพบว่าในผู้ป่วยบางราย อาจจะมีความผิดปกติของ liver enzyme เกิดขึ้นได้ โดยส่วนมากนั้นผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก propanil และมีอาการรุนแรงมักจะเสียชีวิตที่ประมาณ 36 ชั่วโมงหลังจากกิน จากรายงานของศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลรามาธิบดี พบว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยอยู่ที่ 8% และพบว่ามีภาวะ methemoglobinemia เกิดขึ้นได้ถึง 81% และโดยเฉลี่ยแล้วผู้ป่วยมักจะเสียชีวิตในวันที่ 5 หลังจากกิน ผู้ป่วยเกิดจากภาวะ hypoxia โดยขึ้นอยู่กับปริมาณของ methemoglobin ในเลือด โดยอาการเป็นได้ตั้งแต่มีอาการเพียงเล็กน้อย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน มึนงง จนกระทั่งเสียชีวิตได้ (ตามตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยกับปริมาณของ methemoglobin ในเลือด

Methemoglobin level ( % )	อาการและอาการแสดง
1-3	None
3-15	Slate gray cutaneous coloration, low SaO <sub>2</sub> ( pulse oximeter )
15-20	Cyanosis, chocolate brown blood
20-50	Dyspnea, headache, fatigue, dizziness, syncope, weakness
50-70	Tachypnea, metabolic acidosis, dysrhythmias, seizure, CNS depression, coma
>70	Death

## การดูแลรักษา

เนื่องจาก propanil นั้น ยังไม่มี minimum toxic dose ที่ชัดเจน เพราะฉะนั้นในผู้ป่วยที่มีการกิน propanil นั้นควรจะต้องสังเกตอาการของผู้ป่วยอย่างน้อย 12 ชั่วโมง หรือจนกระทั่งแน่ใจว่าผู้ป่วยไม่มีภาวะ methemoglobinemia เกิดขึ้น จึงจะสามารถให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้ เนื่องจากใน propanil นั้นมี absorption phase ที่นาน การให้ activated charcoal จึงมีประโยชน์กับผู้ป่วย ถึงแม้ผู้ป่วยจะมาถึงโรงพยาบาลเกิน 1-2 ชั่วโมงหลังกินก็ตาม ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ methemoglobinemia เกิดขึ้นอาจจะพิจารณาให้ยาต้านพิษได้ ถ้าผู้ป่วยมี methemoglobin level < 25% แต่มีอาการหรืออาการแสดงของการเกิดภาวะ hypoxia หรือมี methemoglobin level > 25% โดยพิจารณาให้ยาต้านพิษ คือ 1% methylene blue ขนาด 1-2 mg/kg แต่

เนื่องจาก methylene blue มี half-life ของยาอยู่ที่ประมาณ 5 ชั่วโมง ซึ่งสั้นกว่าของ propanil เพราะฉะนั้นจึงสามารถมีภาวะ methemoglobinemia เกิดขึ้นใหม่อีกได้ การให้ methylene blue นั้นอาจจะตรวจดูด้วยว่าผู้ป่วยไม่มีภาวะของ G-6-PD deficiency และ NADPH-dependent MetHb reductase deficiency ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้ methylene blue ไม่สามารถทำงานได้ ในทางปฏิบัติเนื่องจากการส่งตรวจ methemoglobin level ไม่สามารถตรวจได้ในทุกที่ จึงอาจจะใช้การคำนวณจาก saturation gap เพื่อหาปริมาณของ methemoglobin ในเลือด โดยใช้ calculated oxyhemoglobin saturation ใน arterial blood gas ลบด้วย measured oxyhemoglobin saturation ที่ได้จาก pulse oximetry จะได้เป็นปริมาณของ methemoglobin แต่ในกรณีของผู้ป่วยที่มี methemoglobin level ที่มากกว่า 30% นั้นจะทำให้การทำงานของ pulse oximetry ผิดปกติไปและไม่สามารถนำค่าของ saturation มาใช้ได้ จึงจะต้องส่งตรวจ methemoglobin level โดยใช้ co-oximetry แทน นอกจากการให้ methylene blue ในการรักษาภาวะ methemoglobinemia แล้วนั้น เนื่องจาก propanil สามารถทำให้เกิด hemolytic anemia ได้ จึงควรที่จะตรวจความเข้มข้นของเลือดเป็นระยะๆ และพิจารณาให้เลือดถ้าผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ในการได้รับเลือด

### เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Price DP. Methemoglobinemia inducers. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th edition. New York: McGraw-Hill; 2011. P. 1698-1770.
2. McMillan DC, Freeman JP, Hinson JA. Metabolism of the arylamide herbicide propanil. I. Microsomal metabolism and in vitro methemoglobinemia. Toxicol Appl Pharmacol 1990; 103: 90-1-101.
3. Gary O. Rankin, Christopher Racine, et al. In vitronephrotoxicity induced by propanil. Environ Toxicol. 2008;23(4): 435-42.
4. Irina V. Ustyugiva, Laura L. Frost, et al. 3,4-Dichloropropionaniline suppresses normal macrophage function. Toxicol Sci. 2007; 97(2): 364-74.
5. De Silva WA, Bodinayake CK. Propanil poisoning. Ceylon Med J. 1997; 42: 81-84.
6. Feng P, Wilson AGE, McClanahan R, et al. Metabolism of alachlor by rat and mouse liver and nasal turbinate tissues. Drug Metab Dispos. 1990; 18: 373-377.
7. World Health Organization WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2000-2001 2001 WHO/PCS/01.4 Geneva; WHO
8. Mcmillan DC, McRae TA, Hinson JA. Propanil-induced methemoglobinemia and hemoglobin binding in the rat. Toxicol Appl Pharmacol. 1990; 105: 503-507.
9. Roberts DM, Heilmair R, Buckley NA, et al. Clinical outcomes and kinetics of propanil following acute self-poisoning: a prospective case series. BMC Clin Pharmacol. 2009; 9: 3.
10. Michael Eddleston, Manjula Rajapakshe, Darren Roberts, et al. Severe propanil [N-(3,4-dichlorophenyl) propanamide] pesticide self-poisoning. J Toxicol Clin Toxicol. 2002; 40(7): 847-854.
11. Rittilert P, Sriapha C, Tongpoo A, Wongvisawakorn S, Srisuma S, Wananukul W. Acute oral poisoning of a herbicide product containing propanil and butachlor. Abstracts of the 11th Scientific Congress of Asia Pacific Association of Medical Toxicology. Hong Kong J Emerg Med 2012;19(6):439.

